

# 不正性器出血を主訴に来院した外陰部乳房外 Paget 病の 1 例

## A case of extramammary Paget's disease with vaginal bleeding.

菊川市立総合病院産婦人科<sup>1)</sup>

浜松医科大学皮膚科学講座<sup>2)</sup>

静岡家庭医養成プログラム<sup>3)</sup>

浜松医科大学産婦人科家庭医療学講座<sup>4)</sup>

若山彩<sup>1)</sup>、松永要一<sup>1)</sup>、青島正浩<sup>2)</sup>、松田真和<sup>3)</sup>、鳴本敬一郎<sup>4)</sup>、杉村基<sup>4)</sup>

Department of Obstetrics and Gynecology, Kikugawa General Hospital<sup>1)</sup>

Department of Dermatology, Hamamatsu University, School of Medicine<sup>2)</sup>

Shizuoka Family Medicine Residency<sup>3)</sup>

Department of Obstetrics, Gynecology and Family Medicine, Hamamatsu University, School of Medicine<sup>4)</sup>

Aya WAKAYAMA<sup>1)</sup>, Youichi MATSUNAGA<sup>1)</sup>, Masahiro AOSHIMA<sup>2)</sup>, Masakazu MATSUDA<sup>3)</sup>, Keiichiro NARUMOTO<sup>4)</sup>, Motoi SUGIMURA<sup>4)</sup>

キーワード : extramammary Paget's disease, vulvar tumor, apocrine adenocarcinoma

### 〈概要〉

乳房外 Paget 病 (extramammary Paget's disease ; EPD) のうち基底膜が破壊され結合組織への浸潤を認めたものを浸潤性 EPD といい、稀な疾患である。今回我々は、不正性器出血と陰部掻痒感にて受診した 60 歳女性に対して、組織学的所見より浸潤性 EPD と診断し、手術を施行した。術後病理検査にて margin positive であったため外陰部拡大切除とリンパ節切除を後日施行し、切除切片に病変や脈管浸潤を認めず現在も経過観察中である。

### 〈諸言〉

原発性外陰部腺癌は①乳房外 Paget 病 (extramammary Paget's disease ; EPD)、②sweat gland adenocarcinoma、③primary mammary-like carcinoma に分類され<sup>1)</sup>、

EPD は外陰部癌全体の 1%未満と稀な疾患である<sup>2)</sup>。EPD のうち基底膜が破壊され結合組織への浸潤を認めたものを浸潤性 EPD という<sup>3)</sup>。また EPD の 20-30%に乳房や膀胱、直腸などに adenocarcinoma を併発することがあり、これらは通常の EPD と比較して予後が悪い<sup>2,4)</sup>。リンパ節転移、特に両側鼠径リンパ節転移は予後不良といわれている<sup>5)</sup>。また術後残存腫瘍の有無もその後の治療に影響する。今回我々は、不正性器出血と陰部掻痒感にて受診した 60 歳女性に対して、組織学的所見より浸潤性 EPD と診断、治療した症例を経験したため、口頭での同意を取得し、報告する。

### 〈症例〉 60 歳

【主訴】不正性器出血、陰部掻痒感

【現病歴】受診 2 年前より外陰部発赤と陰部掻痒感を自覚していたが、受診せず自ら経過観

察を行っていた。受診 1 日前に、ごく少量の不正性器出血に気が付き当科受診した。血尿や血便なし。帯下なし。腹痛なし。閉経後はその他に特記すべき自覚症状はなく経過していた。

【月経歴】初経 13 歳、閉経 52 歳

【妊娠出産歴】3 経妊 3 経産

【婦人科検診歴】子宮頸部擦過細胞診：NILM (受診 2 年前)

【既往歴】高血圧症、高脂血症

【アレルギー歴】否定

【服薬歴】降圧剤、スタチン製剤

【社会歴】喫煙なし、機会飲酒

【家族歴】母：高血圧症、弟：弁膜症にて手術

【身体現症】身長 152 cm、体重 53 kg、BMI 22.9、血圧 151/76、脈拍数 84/分

外陰部の陰裂上部に紅色小丘疹の集簇あり、一部に小水疱を認めた(図 1)。搔抓により少量の血性浸出液あり。

腔鏡診：帯下異常なし、外子宮口からの出血なし、腔壁、子宮頸部に異常所見みられず。

経腔超音波検査：子宮は年齢相応に委縮しており、内膜肥厚なく概観正常。

【診療経過】ヘルペス抗原検査、皮膚病変の擦過細胞診を提出し、掻痒感の緩和を目的としてステロイド外用剤にて経過をみた。2 週間後の再診時、HSV-1/HSV-2 抗原検査は陰性であり、擦過細胞診では核濃染傾向を示すライトグリーン好性の小型細胞がみられ EPD が疑われた。

そこで、局所麻酔下に病変 2 か所 (図 1：緑



図 1：大陰唇にびらんを伴う紅斑を認める。

の矢印) から punch biopsy を施行した。組織病理検査では、clear cytoplasm を伴う腫大した腫瘍細胞が表皮の基底膜細胞層で分化しており、粘膜下層へ浸潤していた(図 2：緑の矢印)。

外陰部浸潤性 EPD の可能性を考慮し、触知される両側鼠径リンパ節腫大や肛門との肉眼的連続性がないことを当院皮膚科と共に確認した。CEA (carcinoembryonic antigen) などの採血、遠隔転移の可能性に対して PET-CT を含めた精査が必要と判断した。また手術時には形成外科での植皮も必要となることを考慮し、他院形成外科紹介となった。

転院先にて、CEA、尿細胞診等の検査異常は認めず、PET-CT でも明らかな転移を疑う集積は認めなかった。Mapping biopsy で陰性を確認した 1cm 外側にて、全身麻酔下に皮膚悪性腫瘍切除術と皮弁形成術を施行した。術後永久標本は以下のものであった。

●肉眼的所見：4.0×3.3cm 大の浅部潰瘍を伴う灰白色～薄褐色斑を認め、周囲の皮膚は白色調に変化していた。

●組織学的所見：表皮基底層を中心に胞巣状、

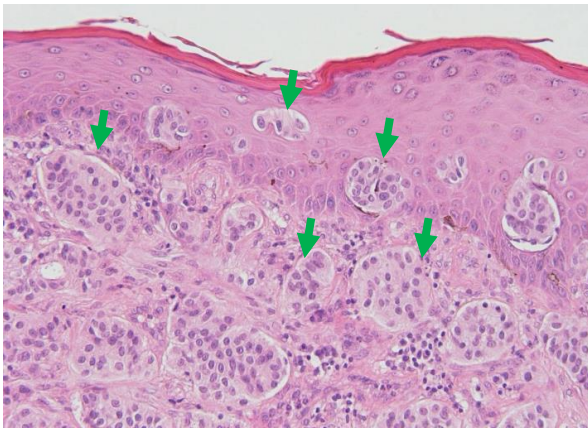


図 2：腫瘍細胞が基底層付近で分化し、粘膜下層へ浸潤している。基底膜は破壊され浸潤しているのがわかる。一部は表皮付近まで腫瘍細胞を認める。(×20)

孤立散在性を呈する淡好酸性～淡明な細胞質を有する大型異型細胞の増生を認めた。毛包への進展や、真皮深層への小結節状の浸潤も観察された。免疫組織化学では CK7 陽性であった。CAM5.2 および S-100 は検討されなかった。

以上の臨床・病理所見より浸潤型 EPD と診断された。EVG 染色、免疫染色では明らかな脈管浸潤は認めなかったが、孤在性の Paget 細胞を認め、pT3NXM0、margin positive と診断された。

術後 1.5 か月に、骨盤部シンチグラフィーにて両側鼠径部 1 か所ずつに集積増加を認めたため、センチネルリンパ節転移が考慮された。その後、外陰部広大切除術とセンチネルリンパ節切除術を施行したが、切除部位に明らかな Paget 細胞の残存は認めず、センチネルリンパ節への Paget 細胞の浸潤も認めなかった。

以上より、今回の症例は浸潤性 EPD pT3N0M0 と診断され、2 回目の手術病理結果より、再発のリスクは高くないと判断したため、

術後補助療法は行わず慎重に経過観察している。

#### 〈考察〉

外陰部 EPD は非常に稀な疾患であり、他の外陰部疾患との鑑別が重要である。しかし掻痒、疼痛、皮疹などの非特異的な症状を呈することが多いことと同時に肉眼的所見での鑑別も難しく、感染症など他の疾患との鑑別に苦慮する。一般的に EPD では表皮付近の腫瘍細胞が多くないため、外陰部表皮の擦過細胞診検査の感度は低く、必ずしも Paget 細胞を得ることができるわけではない。そのため、組織生検が診断のゴールドスタンダードであり、適切な組織標本を得るためには、HSIL、疣贅、角化症、癌腫などが白色化病変として識別できる外陰部 colposcopy が有用である<sup>6)</sup>。

Paget 細胞は角化細胞より大きく、HE 染色にて細胞質が gray-blue 色空胞化した細胞である。他の表皮細胞と異なり細胞内ムコポリサッカライドが陽性のため、Gomori 染色やアルシアンブルー陽性となり、またジアスターゼ抵抗性であるため PAS 染色陽性となる<sup>7)</sup>。

免疫染色においては EPD で CK7、CAM5.2 が陽性、S-100 陰性という特徴を持ち、GCDFP-15 や CEA も陽性となることが多い。HER2 に関しては乳房 Paget 病(Paget disease of the breast ;PBD)では 84・91%で陽性と報告されているが、EPD での報告は乏しい<sup>8)</sup>。

また、緒言に示した原発性外陰部腺癌という分類からみると、primary mammary-like carcinoma では ER(estrogen receptor)と PR(progesterone receptor)は陽性<sup>9)・11)</sup>、sweat gland adenocarcinoma では ER と PR は陰性となる<sup>9)・12)</sup>。一方 Paget 病では grade が進行するにつれて、腺管への浸潤によって ER と

PR が陰性化するため、原発性外陰部腺癌の鑑別には有用とはいいいがたい<sup>8),12)</sup>。

EPD における予後不良因子としてリンパ節転移が指摘されているが、特に両側鼠径リンパ節転移の有無を確認する必要がある<sup>5)</sup>。術前の触診により患部周囲の mass およびリンパ節腫脹を確認し、必要な場合はそれらの生検を検討する。

EPD を含め外陰部の apocrine 腺癌ではリンパ節転移や、心臓、肺、腹腔内臓器、骨などへの遠隔転移などのリスクがあり<sup>10),11)</sup>、脈管浸潤の存在は予後不良とされる。EPD では乳房や直腸、膀胱等に不連続性悪性腫瘍を合併する頻度が 20-30%とされており<sup>4),14)</sup>、CT や MRI などによる全身の検索が重要である。

病変の範囲と予後の関連については様々な報告がある。上述のリンパ節転移の他に、肛門周囲の病変を認める場合、予後不良であるという意見もある<sup>2)</sup>。しかし EPD では直腸、膀胱、乳房などに adenocarcinoma を合併していることが多いことを考慮すると、どちらの影響による病変なのか評価が難しい。また肛門周囲までおよぶ病変単独では予後に有意差はないが、陰核まで及ぶ病変は予後不良であったとの報告もある<sup>2)</sup>。

EPD の治療として、切除範囲の決定が困難な場合が多い。Hsu らは浸潤型 EPD に対し術中迅速病理検査で断端陰性を確認できれば約 10-30%の局所再発を有意に減少させるとしている<sup>3)</sup>。PBD では、mammography や診察ではわかりにくい症例を MRI で検出できる場合もある<sup>8)</sup>ことから、術前の切除範囲予測として、MRI による EPD の病変の範囲を推察することは有用かもしれない。しかし特異度が低いことは覚えておく。

EPD は放射線療法や化学療法の感受性が低いとされており<sup>2),13)</sup>、治療の第一選択は外科的切除である。しかしながら再発に対する治療に low-dose CDDP/LV/5FU 療法が予後を改善したとの報告もある<sup>13)</sup>。稀な疾患であり報告は少ないため今後更なる検証が必要である。

以上から、外陰部の慢性に対する臨床的アプローチを表 1 に提示する。

①外陰部の慢性びらん →EPD を含む外陰部腫瘍を考慮 →5%酢酸やコルポスコピー使用し生検
②身体診察にて病変とその周囲の評価 →鼠径リンパ節腫大の有無 →病変周囲の mass の有無
③不連続性の悪性病変併存の可能性 →CT/MRI にて画像評価
④治療 →外科的切除が第一選択 →術中迅速組織診にて断端陰性の確認

表 1. 外陰部慢性びらんを呈する EPD に対するアプローチ

表 1 を基に本症例を振り返ると、①の段階で速やかに生検を行ったことにより浸潤性 EPD の可能性を疑うことができた。②は皮膚科と併診することで確認し、③は初回術前に画像評価を行い、陽性所見が無いことを確認している。

術後永久標本で margin positive を確認し、その後リンパ節転移の可能性が考慮されたため再度手術となったが、アプローチ④に従い初回の術中迅速病理検査で margin positive を確認できていたとすれば、その初回術中に外陰部拡大切除へと術式をそのまま移行することで、手

術に対する患者、医療者の両者の負担を軽減できたかもしれない。

#### 〈結論〉

外陰部の浸潤性 EPD は稀な疾患であり、また掻痒感、帯下異常など自覚症状が特異的ではないため湿疹や真菌症、他の外陰部腫瘍との鑑別が難しく、生検にて診断に至ることが多い。治療における切除範囲についても判断が難しく、可能であれば術中迅速検査による margin の確認が望ましい。化学療法や放射線治療の感受性は高くなく、基本的には第一選択は外科的切除となるが、再発時の治療については多剤併用療法が奏功したとの報告もあり、今後の更なる検討が必要である。

#### 〈参考文献〉

1. Kajal B, Talati H, Daya D, et al. Apocrine adenocarcinoma of the vulva. Rare Tumors. 2013;5:e40.
2. Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bervers D, et al. Paget's disease of the vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. Gynecol Oncol. 2000;77(1):183-189.
3. Hsu LN, Shen YC, Chen CH, et al. Extramammary Paget's disease with invasive adenocarcinoma of the penoscrotum: Case report and systematic review. Urological Science. 2013;24:30-33.
4. Feuer GA, Shevchuk M, Calanog A et al. Vulvar Paget's disease: the need to exclude an invasive lesion. Gynecol Oncol 1990; 38:81.
5. Williams SL, Rogers LW, Quan SH. Perianal Paget's disease: report of seven cases. Dis Colon Rectum 1976;19:30-40.
6. Margesson L J, Haefner H K, Lynch P J. Vulvar lesions: Diagnostic evaluation. Up To Date 2015.
7. Boehm F, Morris JM, Facog. Paget's disease and apocrine gland carcinoma of the vulva. Obstet Gynecol 1971;38(2):185-192.
8. Sabel MS, Weaver DL. Paget disease of the breast. Up To Date 2014.
9. Grin A, Colgan T, Laframboise S, et al. Pagetod eccrine carcinoma: a report an unusual case with review of the literature. J Low Genit Tract Dis 2008;12:134-9.
10. Kajal B, Talati H, Daya D, et al. Apocrine adenocarcinoma of the vulva. Rare Tumors 2013; 5:e40.
11. Kiyohara T, Kumakiri M, Kawami et al. Apocrine carcinoma of the vulva in a band-like arrangement with inflammatory and telangiectatic metastasis via local lymphatic channels. Int J Dermatol 2003;42:71-4.
12. Robson A, Lazar A J F, Nagi J B, et al. Primary cutaneous apocrine carcinoma: a clinic-pathologic analysis of 24cases.Am J Surg Pathol2008;32:682-90.
13. Otani T, Endo S, Kato H, et al. A case of extramammary Paget's carcinoma showing responsive to biochemical modulation chemotherapy. J Tokyo Wom

Med Univ2003;73(3.4):99-104.

14. Elkas J C, Berek J S. Vulvar cancer:  
Clinical manifestations, diagnosis, and  
pathology. Up To Date 2014.